Aus der Klinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten
der Universität Breslau
Direktor: **Professor Dr. Hinsberg**

Klinische Untersuchungen über die lokale Gefäßwirkung des 2%igen Pantokains in der Rhinologie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Eberhard Hoffmann

Breslau 1933
Druck von Anton Schreiber, Breslau

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

I. Referent: Privatdozent Dr. Jung
II. = Professor Dr. Hinsberg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der Wunsch nach einem vollwertigen Ersatzpräparat des Kokains bestand, trotz seiner hervorragenden Leistungsfähigkeit in der Oberflächenanästhesie, schon lange; sind doch die starke Giftigkeit des Kokains und die Gefahr des Abusus Nachteile, die man nur ungern mit in Kauf nahm. Besonders laut aber wurde dieser Wunsch seit Erlaß des Opium-Kokain-Gesetzes, das die Anwendung hochprozentiger Kokainlösungen überhaupt verbietet. Die Reihe der synthetisch hergestellten Oberflächenanästhetika ist schon sehr lang, ohne daß alle gesetzten Hoffnungen restlos erfüllt worden wären. Seit 1929 nun bringt die I. G. Farbenindustrie ein Anästhetikum, das Pantokain, in Handel, Es ist ein Abkömmling der Novokainreihe (salzsaurer p-n-butylaminobenzoesäure-ß-dimethylaminoäthylester) und stellt ein weißes, kristallinisches Pulver dar, das leicht und klar in Wasser, physiologischer Kochsalzlösung und Alkohol bis 1 : 8 löslich ist. Die 1%ige und die 2%ige wässerige Lösung schmecken salzig-bitter. Die Alkaliempfindlichkeit ist größer als beim Novokain, jedoch wesentlich geringer als beim Perkain. Der Schmelzpunkt liegt bei 149°—150°.

Dieses neue Ersatzpräparat scheint sich gegenüber den vielen anderen bisher erschienenen Substanzen, die teilweise in wirksamer Konzentration nicht weniger giftig sind als das Kokain, in der Praxis gut einzuführen. Es kommt wohl in der Hauptsache als Oberflächenanästhetikum in Betracht, da das Novokain sich als Infiltrationsanästhetikum so gut bewährt hat, daß dafür kein neues Präparat notwendig ist. Das Pantokain unterbietet das Kokain an Giftigkeit wesentlich, zeigt keinerlei Einwirkung auf den Gesamtorganismus und übertrifft es an Dauer der Anästhesie. Der Eintritt der Anästhesie ist zeitlich kaum unterschieden von dem beim Kokain. (Nach Angaben von Fußgänger und Schaumann und H. Schmidt.) Die Anwendung bei der Schleimhaut-

anästhesie geschieht in 1 % iger und in 2 % iger Lösung, wobei letztere einen vollkommenen Ersatz für die hochprozentigen Kokainlösungen darstellt. Vor dem Kokain besitzt das Pantokain den Vorzug, den Arzt von allen, durch das Opium-Kokain-Gesetz geschaffenen Schwierigkeiten zu entbinden; es ist im Gegensatz zum Kokain ohne Bedenken in der Kinderpraxis anwendbar, es läßt sich durch Kochen sterilisieren. Im Gebrauch ist es, trotz des absolut gleichen Preises, wesentlich billiger als das Kokain, da es ja in 10 mal geringerer Konzentration die gleiche Leistung zeitigt.

Noch wenig erforscht ist bisher die Gefäßwirkung des Pantokains. Die beim Kokain mit der anästhesierenden Wirkung einhergehende Kontraktion der kleinen Arterien und Kapillaren macht seine Anwendung in der Rhinologie so besonders angenehm. Diese gefäßkontrahierende Komponente aber fehlt so gut wie allen Ersatzpräparaten. Sie besitzen entweder keine Gefäßwirkung oder bewirken sogar eine mehr oder minder starke Hyperämie. Theoretisch zwar bedeutet diese Eigenschaft keinen wesentlichen Nachteil, haben wir doch im Suprarenin ein Präparat an der Hand, das selbst eine stark gefäßerweiternde Wirkung des Anästhetikum noch überkompensiert. Kokain wurde ja in der Rhinologie zwecks Verstärkung der Anämie und Herabsetzung der Resorptionsgeschwindigkeit, somit Verminderung der Giftigkeit und Verlängerung der Anästhesie, auch fast ausschließlich mit Suprareninzusatz verwendet. Das Anästhetikum muß sich also mit Suprarenin paaren lassen, und, um auch praktisch als vollwertiges Ersatzpräparat des Kokains zu gelten, muß der Suprareninzusatz durch gleiche Herabsetzung der Giftigkeit und Steigerung der Leistung wie beim Kokain lohnen. Die gefäßkontrahierende Eigenschaft des Suprarenins darf nicht so weitgehend beeinträchtigt werden, wie das von H. Braun für Eukain und Tropakokain nachgewiesen wurde, da man dann entweder keine maximale Anämie erzielen kann oder aber sehr große Mengen Suprarenin zusetzen und somit die von C. Hirsch nachgewiesene starke Reizung der Nasenschleimhäute durch große Suprareninmengen mit in Kauf nehmen muß. In der Praxis kommt es also darauf an, daß ein Ersatzpräparat des Kokains in Bezug auf Gefäßwirkung diesem sehr nahe kommen muß, oder noch besser, um eine, in seltenen Fällen unerwünschte

Schleimhautschrumpfung umgehen zu können, keine Gefäßwirkung aufweisen darf. Keinesfalls aber darf es eine starke Gefäßhyperämie bewirken. Versucht man nun, nach diesen Punkten auch das Pantokain zu beurteilen und sichtet zu diesem Zweck die gesamte, bisher über Pantokain erschienene Literatur, so ist es nicht möglich, sich ein exaktes Bild von seiner Gefäßwirkung zu machen.

Fußgänger und Schaumann stellten im pharmakologischen Versuch am Ringer - Suprarenin durchströmten Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat fest, daß Pantokain ebenso wie alle anderen Präparate der Novokainreihe die unter Suprarenin kontrahierten Gefäße antagonistisch beeinflußt. (Eine Angabe über die Konzentration der verwendeten Lösung ist nicht gemacht.) H. Schmidt, der wohl die größte Erfahrung mit Pantokain besitzt, konnte am Froschmesenterium weder Erweiterung noch Kontraktion der Gefäße beobachten. — Beim Einträufeln in den Konjunktivalsack tritt keine Gefäßerweiterung auf. Ferner hat sich in der Ophthalmologie feststellen lassen, daß an der Cornea keine Gefäßreaktion stattfindet. Es ist also beim Pantokain keine wesentliche Gefäßreaktion nachzuweisen. — Bei Injektion ruft das Präparat keine periphere, lokale Gefäßerweiterung hervor, im Gegenteil, in einem Selbstversuch konnte H. Schmidt zeigen, daß bei Injektion von 1%iger! Pantokainlösung im Gegensatz zu 10%igem Novokain eine starke Blässe der Hautquaddel auftrat. Zusammen mit Runge stellte H. Schmidt fest, daß der 2%igen Pantokainlösung in der Oberflächenanästhesie eine geringe anämisierende Wirkung in Gestalt einer ganz geringen Schleimhautabschwellung zuzusprechen sei, zumindest ist eher die Tendenz zur Kontraktion als zur Dilatation der Gefäße da, während hingegen die 1%ige Lösung die Schleimhaut vollkommen unverändert läßt. Damit übereinstimmend vertritt Theissing die Ansicht, daß die 2%ige Pantokainlösung auch ohne Suprareninzusatz schon eine leichte Schleimhautanämie zeigt. Davidsohn schreibt: „Ohne Suprareninzusatz ist die Abschwellung durch die 2%ige Pantokainlösung geringer als beim Kokain.“ Singer kommt, übereinstimmend mit Tobeck und Borgard, zu der Ansicht, daß Pantokain in der Oberflächenanästhesie weder Anämie noch Hyperämie bewirke. Wiedhopf sagt dasgleiche in Bezug auf Infiltra-

tionsanästhesie aus. Glees wiederum neigt nach der anderen Richtung und spricht in der Augenheilkunde von „keiner nennenswerten Gefäßerweiterung". C. Hirsch neigt völlig zu der Ansicht, daß Pantokain die Gefäße dilatiere und beobachtete, scheinbar bei Verwendung der 2%igen Lösung, in den meisten Fällen eine deutliche Hyperämie.

Mit Sicherheit kann man den Angaben nur entnehmen, daß dem Pantokain keinesfalls eine starke Gefäßwirkung zuzusprechen ist. Ob diese sich nun mehr nach der Seite der Kontraktion oder der Dilatation auswirkt, bleibt hier unklar. Zweifelsohne muß man dabei zwischen geringprozentigen und höherprozentigen Lösungen unterscheiden. Und zwar scheint es, besonders nach den Angaben von H. Schmidt so, als ob die höherprozentigen Lösungen doch eine geringe gefäßkontrahierende Eigenschaft besäßen. Daher habe ich versucht, durch eingehende Beobachtungen an den Nasenmuscheln, die Gefäßwirkung des 2%igen Pantokains eindeutig festzulegen. Die 2%ige Lösung kam insofern ausschließlich in Betracht, als das Pantokain an der Breslauer Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfkrankheiten, ebenso wie an den meisten anderen Kliniken, nur in dieser Konzentration als Schleimhautanästhetikum gebraucht wird.

Ehe ich nun an die Schilderung meiner Untersuchungen gehe, möchte ich noch einige pathologisch-anatomische Bemerkungen über die Nasenschleimhaut einfügen. Von den drei Gefäßgebieten der Nasenmuscheln entfällt der größte Anteil am Blutreichtum auf das Corpus cavernosum, während das submuköse und das glanduläre Gefäßnetz eine weit geringere Rolle spielen. Will man nun die Reaktion des Schwellkörpers als wesentliches Kriterium für die Gefäßwirkung eines Stoffes in der Rhinologie auswerten, so dürfen einige Veränderungen, die sich bei chronischen Rhinitiden gerade am Corpus cavernosum abspielen, nicht außer acht gelassen werden. Die mit fast allen Formen der chronischen Rhinitis (die Rhinitis atrophicans scheidet für meine Untersuchungen selbstverständlich aus) einhergehende Schwellung, besonders der unteren Muschel, kann einmal ihre Ursache in einer Hyperämie der Schwellkörpergefäße haben, wie dies bei der von K. Vogel als Rhinitis chronica simplex bezw. als Schwellkörperhyperplasie bezeichneten Form der chronischen Rhinitis der Fall ist. Diese, einer starken Abschwellung

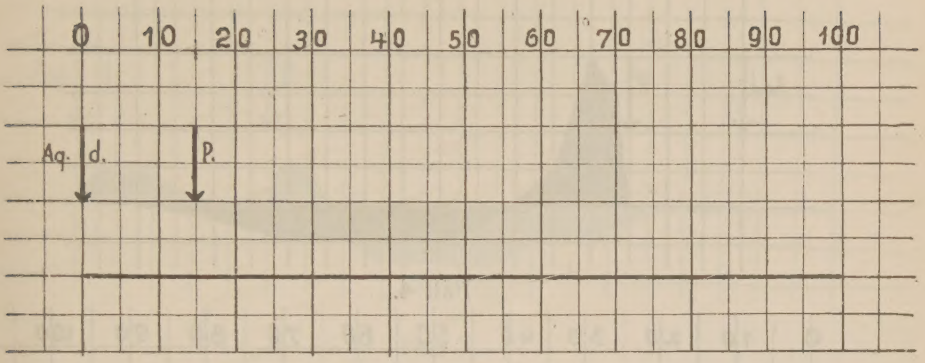
fähigen Zustandsformen chronischer Rhinitiden werden schlechthin als „Hypertrophie“ bezeichnet. Gerade diese Fähigkeit zur Abschwellung bildet klinisch das ausschlaggebende Unterscheidungsmerkmal von der anderen, durch Neubildung (interstitielles Exsudat od. Infiltrat oder organisiertes Bindegewebe) bedingten Form der Schwellung. Bei diesem, allgemein als „Hyperplasie“ bezeichneten Zustandsbild ist eine Abschwellung selbst durch Kokain mit reichlich Suprarenin nur für den, durch gleichzeitig bestehende Hyperämie bedingten Anteil möglich, während es im übrigen nur zu einer weißlichen Verfärbung, also einer Kontraktion des submukösen Gefäßnetzes kommt. Für meine Untersuchungen kommt neben den normalen Muscheln fast ausschließlich die hypertrophische Form in Betracht, während die hyperplastischen Muscheln ausscheiden.

Meine Beobachtungen über die Gefäßwirkung des 2%igen Pantokains stellte ich an 10 normalen und an 10 hypertrophischen Muscheln an. Ich bevorzugte stets die untere Muschel, da diese den am stärksten ausgebildeten Schwellkörper besitzt und sprayte fast immer nur eine Nasenseite, um durch ev. vorhandene verschiedene Schwellungszustände beider Seiten, die Darstellung nicht unübersichtlich zu gestalten. Durch eine kleine Skizze, mitunter durch Beobachtung an verschiedenen Tagen, legte ich zunächst Größenverhältnisse und Farbe der Muschel genau fest. Um mich vor Täuschungen durch Reaktionen, die ihre Ursache in dem physikalischen Reiz des Sprays haben, zu bewahren, sprayte ich die Muschel erst mit 1 ccm Aqua dest., dem Lösungsmittel des Pantokains und beobachtete ev. Veränderungen während 15 Minuten. Zu beachten ist, daß die Flüssigkeit durch völlige Zerstäubung auch gleichmäßig über die ganze Muschel verteilt wird. Alsdann besprühte ich wiederum hauptsächlich die untere Muschel mit der gleichen Menge der 2%igen Pantokainlösung und beobachtete die Muschel in Abständen von 5 Minuten. Mein Augenmerk richtete ich dabei auf Größe und Farbe der Muschel und auf ev. Sekretion. Die Größe der Muschel, d. h. also der Indikator für den Kontraktionszustand des Corpus cavernosum, ist nur durch den Abstand der Muschel vom Septum zu charakterisieren. Dieser Wert ist aber für geringe Veränderungen sehr ungenau und eine viel zu grobe Angabe, als daß sich

daraus ein Bild der vorliegenden Verhältnisse rekonstruieren ließe, gibt er doch nur die Größenveränderung einer bestimmten Stelle und nur einer Dimension an. Ich habe daher versucht, den von mir beobachteten Gesamteindruck der Größe der Muscheln in Kurven wiederzugeben. Während die Abszisse die Zeit, in der beobachtet wurde, (1 mm = 1 Min.) darstellt, gibt die Ordinate den Maßstab für den Eindruck der Gesamtgröße der Muschel an. (Es entsprechen, um einen ungefähren Vergleichswert anzugeben, 5 mm in der Kurve 1 mm Muschel-Septum-Abstand.) Die positive Ordinate bedeutet Anschwellung, während die negative Ordinate mit einer Abschwellung identisch ist. Die Abkürzungen Aq. d. und P. bedeuten Aqua destillata und Pantokain. Die Resultate seien im folgenden angeführt.

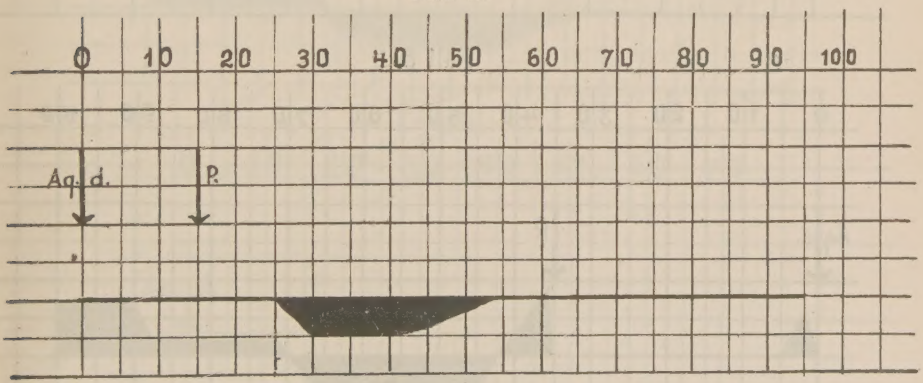
I. Normale Muscheln.

Fall 1.

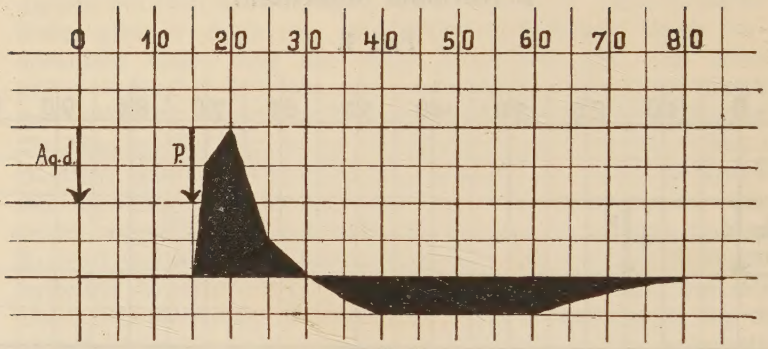


Daß es sich trotz der völligen Reaktionslosigkeit der Muschel nicht um eine Hyperplasie handelt, schloß ich später durch Anwendung von Pantokain mit Suprareninzusatz aus.

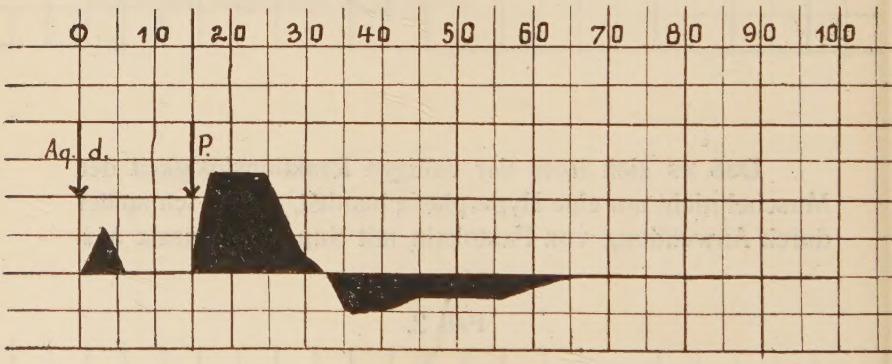
Fall 2.



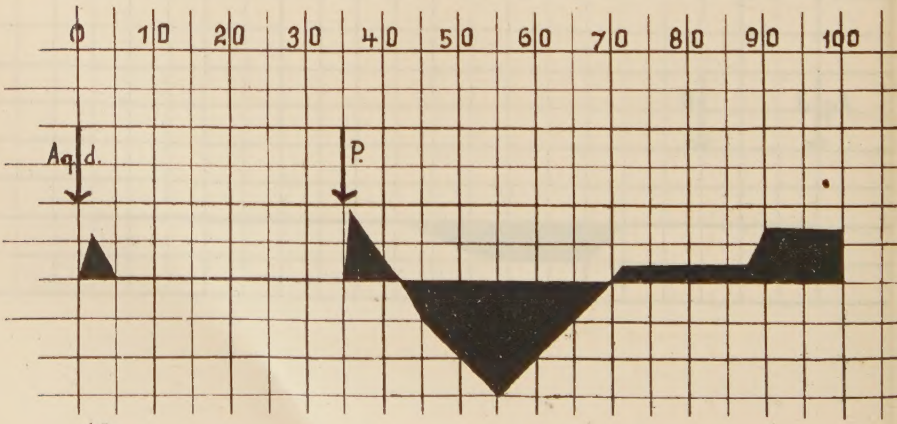
Fall 3.



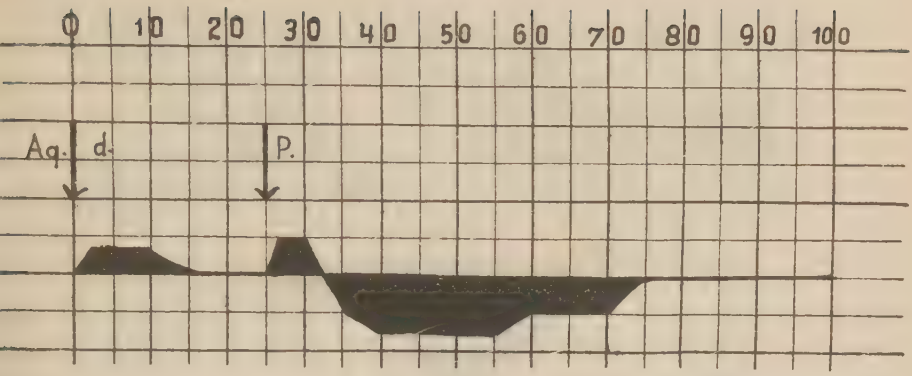
Fall 4.



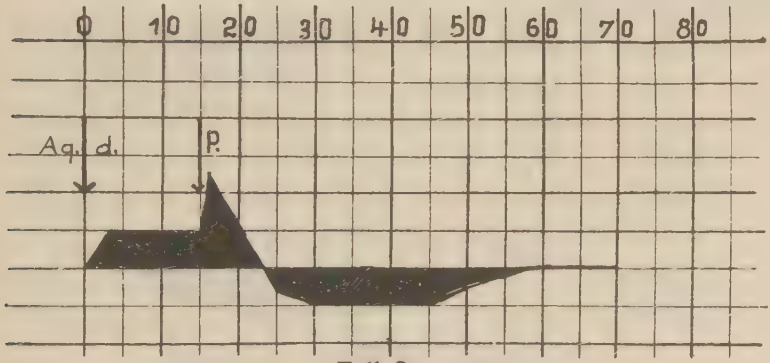
Fall 5.



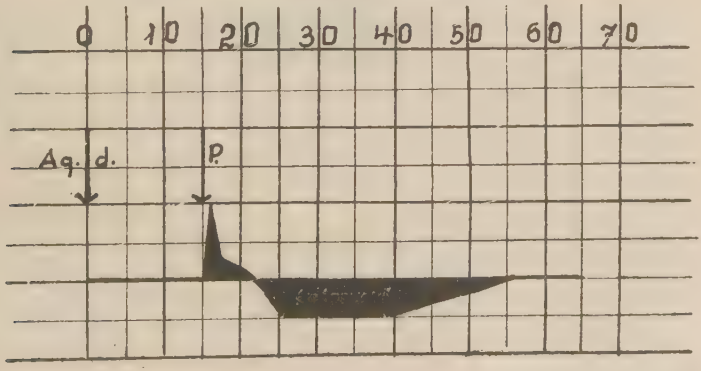
Fall 6.



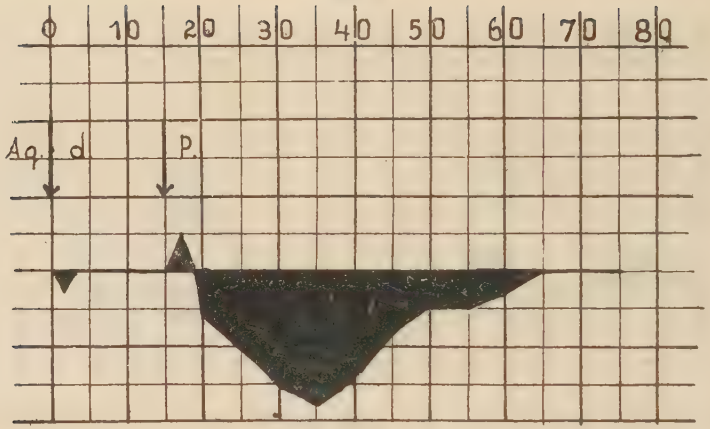
Fall 7.



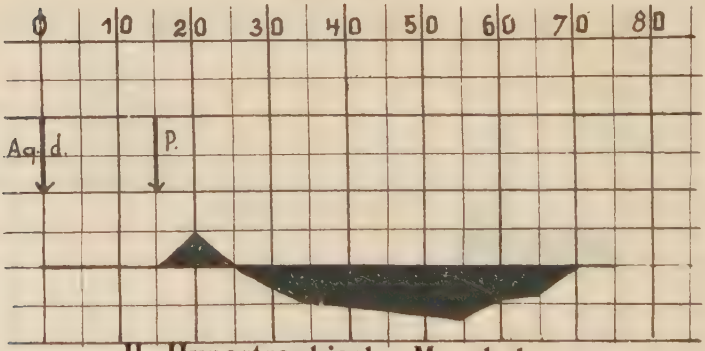
Fall 8.



Fall 9.

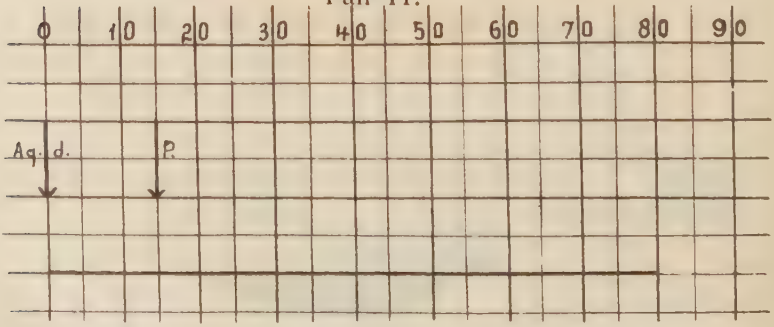


Fall 10.



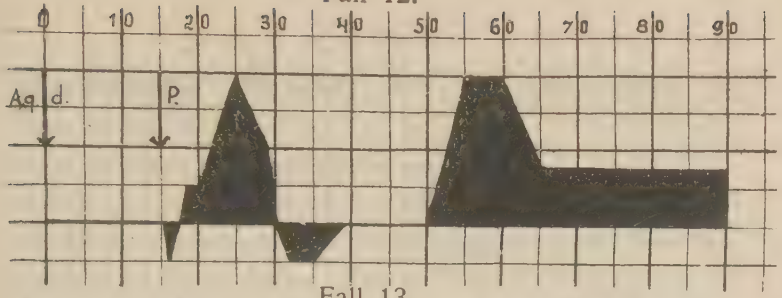
II. Hypertrophische Muscheln.

Fall 11.

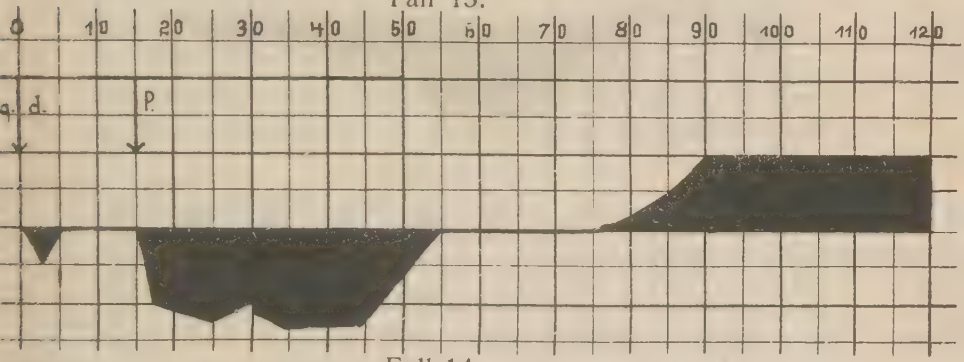


Auf Zusatz von Suprarenin erfolgte später eine gute Abschwellung.

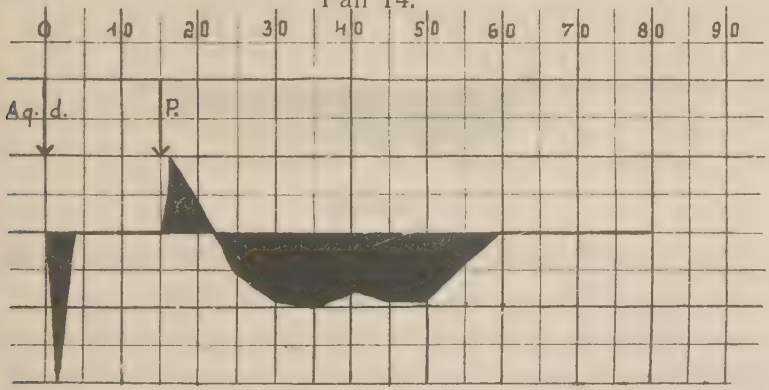
Fall 12.



Fall 13.

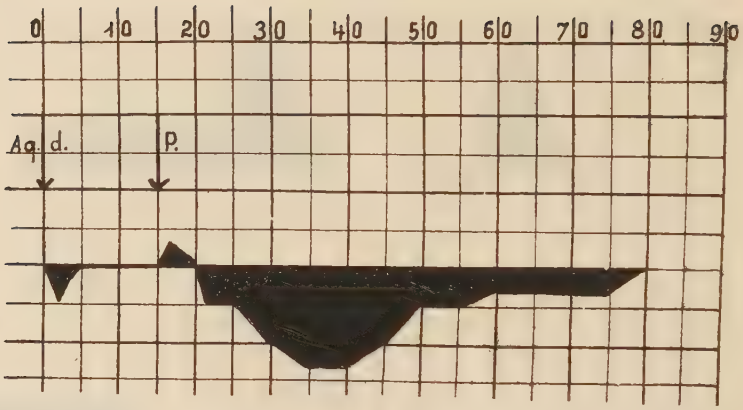


Fall 14.

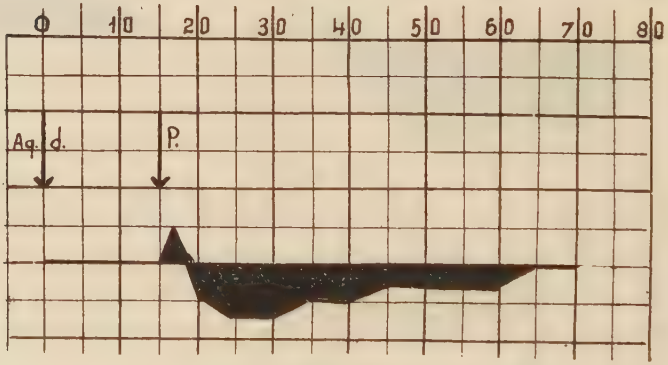


Charakteristisch für die Muschel war eine sehr rasche, vollständige Abschwellung bei körperlicher Bewegung, während die Muschel in der Ruhe sofort wieder zur Norm zurückkehrte. Dieser Wechsel trat auch bei ausschließlicher Mundatmung auf. Unter Pantokain verschwand die Reaktion vollständig, um mit Aufhören der Pantokainwirkung wieder aufzutreten.

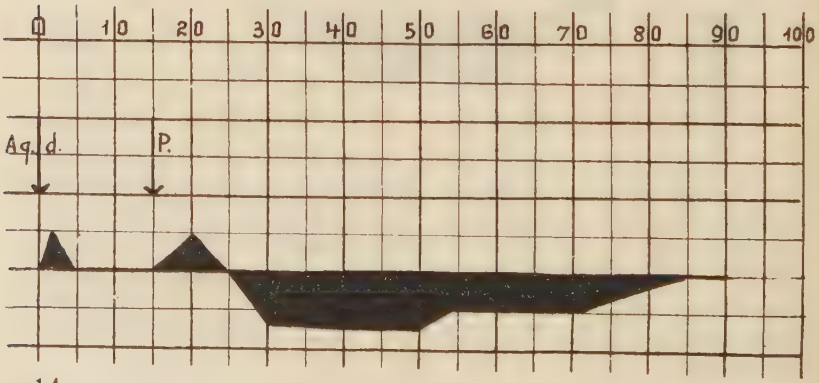
Fall 15.



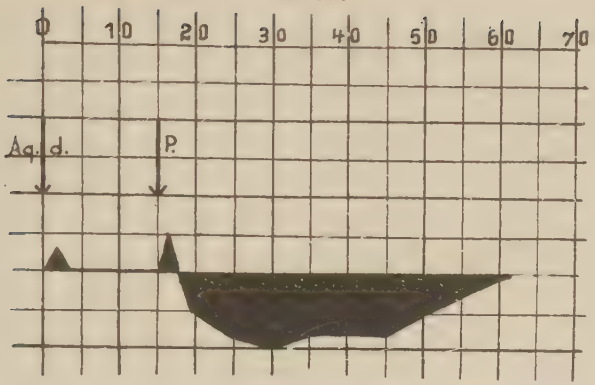
Fall 16.



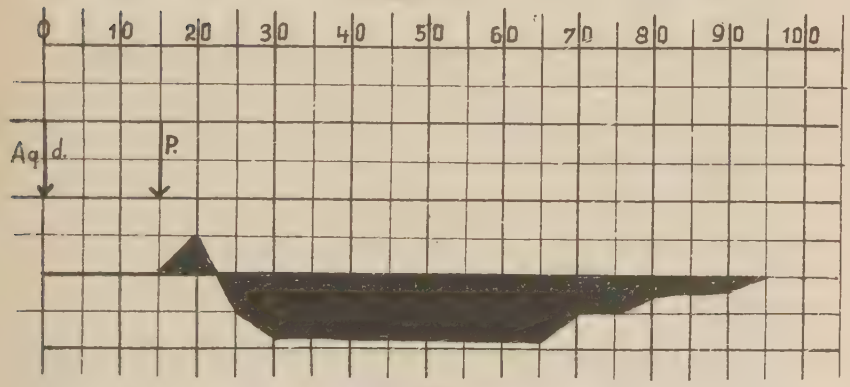
Fall 17.



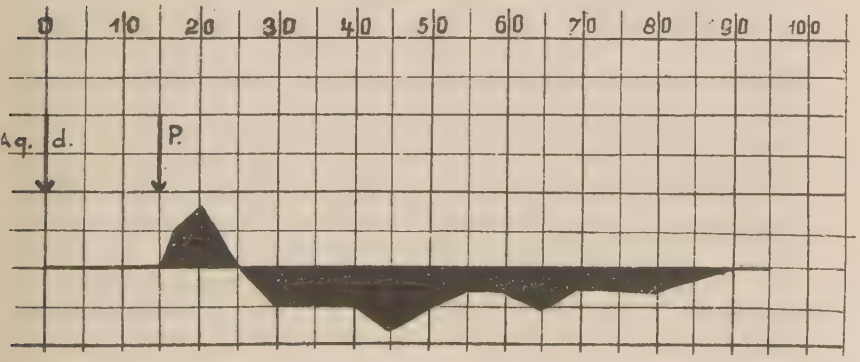
Fall 18.



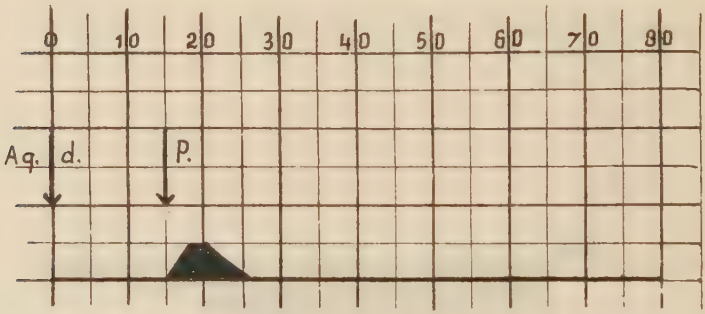
Fall 19.



Fall 20.



Beim Versuch, die Ergebnisse der einzelnen Kurven zusammenzufassen, ist zunächst zu betonen, daß eine Reaktion des Schwellkörpers auf den Spray mit destilliertem Wasser in den meisten Fällen nicht vorhanden war. Dort wo eine Veränderung der Muschelgröße auftrat, war sie völlig unspezifisch, bald Anschwellung, bald Abschwellung in einem, scheinbar von einer individuellen Komponente abhängigen, verschieden starken Maße. Anders während der Einwirkung des Pantokains. Hier zeigt die Mehrzahl aller Kurven in weitgehendster Uebereinstimmung eine ganz typische Größenveränderung des Schwellkörpers an, die bei hypertrophischen Muscheln in der gleichen Weise wie bei normalen Muscheln erfolgte. Sie war in keinem Fall sehr stark; besonders die Abschwellung war meist nur gering, wofür neben der Höhe der Ordinaten auch nachstehende Kurve einen Beweis liefert.



Zur Zeit dieser Untersuchung bestand bei dem Patienten eine akute Rhinitis. Unter Vorwegnahme späterer Ergebnisse mit Suprareninzusatz erklärt sich das Ausbleiben der Kontraktion, die sich in typischen Fällen an die auch hier vorhandene Anschwellung anschließt, daraus, daß bei Bestehen einer akuten Rhinitis scheinbar eine stärkere vasokonstriktorische Kraft als unter normalen Verhältnissen zur Abschwellung notwendig ist. Diese konnte das Pantokain unter den gegebenen Umständen nicht aufbringen. Einige Wochen später, nach Abklingen des Schnupfens, erfolgte an derselben Muschel eine ganz typische Reaktion, die in der Kurve 10 dargestellt ist. — Nicht alle Kurven stimmen völlig überein. So blieb in den Fällen 1 und 11 die Muschelgröße vollkommen unverändert. In den Fällen 2 und 13 fehlt die charakteristische, der Kontraktion vorausgehende, meist geringe Anschwellung.

Sie zeigen nur die der typischen Verlaufsform entsprechende Kontraktion. Gesonderter Besprechung bedarf auch der Fall 12. Wenn auch hier eine vorübergehende Gefäßkontraktion nicht zu leugnen ist, so überwiegt doch die Anschwellung sowohl an Stärke als auch vor allen Dingen an Dauer. Die nur noch in den Fällen 5 und 13 anzutreffende reaktive Schwellung setzt im Fall 12 sehr zeitig ein und ist verhältnismäßig stark. In den restlichen 15 Fällen jedoch ist eine sehr weitgehende Uebereinstimmung zu erkennen, sodaß man diese Art der Wirkung als charakteristisch für den Einfluß des 2%igen Pantokains ansprechen muß. Nach einer verschieden starken, in keinem Fall jedoch besonders starken Hyperämie des Schwellkörpers kommt es nach durchschnittlich 8 Minuten zu einer mäßigen, im Durchschnitt 47 Minuten andauernden Kontraktion des Corpus cavernosum.

Die Farbe der Muschel wurde meist unter der Einwirkung des Pantokains für ganz kurze Zeit eine Nuance heller, um dann wieder eine Spur dunkler als in der Norm zu erscheinen. Jedoch konnte man in keinem Fall auf eine erwähnenswerte Aenderung im Blutgehalt des submukösen Gefäßnetzes, das für die Farbe der Muschel maßgebend ist, schließen.

Während der Dauer der Anästhesie war eine Reizwirkung in Gestalt einer Sekretion nicht festzustellen. Anders gegen Ende der Pantokainwirkung. Hier war in 6 Fällen keine Reizwirkung zu beobachten, in 7 Fällen erfolgte eine minimale Sekretion, in weiteren 7 Fällen war die Sekretion stärker und hielt einige Stunden an. Sie stand in den allermeisten Fällen der Sekretion nach Anwendung von Suprarenin wesentlich nach. In ganz wenigen Fällen wurde sie durch Niesen eingeleitet.

In allen Fällen, in denen es sich in der Rhinolaryngologie nur um Erzielung einer Anästhesie handelt, genügt die Anwendung des 2%igen Pantokains ohne jeglichen Zusatz von Suprarenin, da, wie auch H. Schmidt ausführt, der anästhesierende Effekt des Pantokains so langanhaltend ist, daß eine Verlängerung desselben durch Verzögerung der Resorption nicht notwendig ist. Singer nahm Mukotomien nach Anästhesie mit 2%igem Pantokain ohne Suprareninzusatz vor. Auch Deveze gebraucht das 2%ige Pantokain zur Anästhesie der Mundschleimhaut ohne Sup-

rareninzusatz. Anders aber dort, wo neben der Anästhesie auch eine starke Anämie notwendig wird. Diese läßt sich, wenn auch dem 2%igen Pantokain in den meisten Fällen eine geringe gefäßkontrahierende Komponente zuzusprechen ist, in zuverlässiger und maximaler Weise, ebenso wie beim Kokain, nur durch den Zusatz von Suprarenin erzielen. Daß sich Pantokain mit Suprarenin gut kombinieren läßt, ist ohne Zweifel.

Hierüber herrscht auch völlige Uebereinstimmung bei allen Autoren. So schreibt H. Schmidt: „Aus dem Quaddelversuch können wir stets eine günstige Einwirkung des Suprareninzusatzes auf das Pantokain ablesen." Nach Singer wirkt sich der Effekt des Suprarenins bei der Kombination mit Pantokain unbeeinträchtigt aus. Den Einfluß auf die Giftigkeit des Pantokains legten Fußgänger u. Schaumann zahlenmäßig fest und zwar wird die Dosis letalis bei subkutaner Injektion durch Zusatz von 1 Tropfen Suprarenin 1 : 1000 auf 10 ccm 0.5%igen Pantokains verdoppelt, durch Zusatz von 5 Tropfen verfünffacht. Auf die Anästhesiedauer wies Ernst einen gleichgünstigen Einfluß nach, indem diese bei einem Selbstversuch durch Suprareninzusatz von 26 Minuten auf 40 Minuten verlängert wurde.

Dabei erhebt sich aber sofort die Frage, in welcher Menge das Suprarenin dem Pantokain zugesetzt werden müsse. Es ist unmöglich, den beim Kokain üblichen Zusatz ohne weiteres zu übernehmen, da sich Kokain und Pantokain in ihrer Wirkungsweise auf die Gefäße grundlegend unterscheiden. Handelt es sich doch bei der anämisierenden Wirkung des Kokainsuprareningemisches nicht nur um eine einfache Summierung der gefäßkontrahierenden Komponente beider Stoffe, sondern um eine Sensibilisierung des motorischen Sympathikusapparats durch das Kokain für die Einwirkung des Suprarenins. So zeigte es sich auch bei der Infiltrationsanästhesie, als Kiess und Pfitzner die beim Novokain (das in seiner Gefäßwirkung dem Pantokain noch näher steht) gewohnte Menge (6—8 Tropfen auf 100 ccm 0,5%iger Lösung) Suprarenin zum Pantokain zusetzten, daß eine beängstigende Anämie mit Thrombosierung zahlreicher kleiner, subkutaner Venen auftrat, sodaß sie den Suprareninzusatz auf die Hälfte reduzierten. In der Literatur findet man recht verschiedene Angaben über die dem Pantokain

zuzusetzende Suprareninmenge. Soweit sie sich auf die Oberflächenanästhesie beziehen, seien sie hier angeführt.

Tobeck gebraucht eine 1%ige Lösung, der er auf je zwei Tropfen einen Tropfen Suprarenin zusetzt. Von seinen Resultaten führt er aus, daß trotz des hohen Suprareninzusatzes die Anämie nicht immer so ganz ausgesprochen war, wie bei der Anwendung von Kokain-Suprarenin. Er fordert daher die Untersuchung, ob diese Leistung durch Verwendung der 2%igen Lösung oder durch einen noch höheren Suprareninzusatz zu erreichen sei. Diese Frage wird von Hirsch, Theissing und Davidsohn dahingehend beantwortet, daß sie mit der 2%igen Lösung und einem Suprareninzusatz von 2 Tropfen 1 : 1000 pro Kubikzentimeter die gleiche anämisierende Wirkung erzielten wie beim Kokain mit dem gleichen Suprareninzusatz. Heddergott bedient sich zur Anästhesie der Mundschleimhaut ziemlich der gleichen Mischung, indem er zu einem kleinen, mit 1—2%iger Pantokainlösung getränkten Tupfer (was ungefähr 1—2 ccm entsprechen dürfte) 2—3 Tropfen Suprarenin zusetzt. Noch stärker reduzieren Ikeda-Hatsuichi die Suprareninmenge und versetzen die 1—2%ige Pantokainlösung mit einem Tropfen Suprarenin pro Kubikzentimeter. Die von H. Schmidt und Singer angegebenen Suprareninmengen liegen unvergleichlich höher. H. Schmidt führt aus: „Die notwendige Abschwellung wird durch Zusatz von Suprarenin in denselben Mengen wie beim Kokain, nämlich $^1/_4$—$^1/_3$ des Volumens erreicht.“ Auch Singer versetzt das 2%ige Pantokain, wie früher das Kokain mit Suprarenin im Verhältnis 1 : 1.

Es steht also die Anwendung eines recht geringen Suprareninzusatzes einem außerordentlich hohen Zusatz gegenüber. Dabei taucht die Frage auf, ob sich mit den geringen Mengen von Suprarenin überhaupt eine vollständige Anämie erreichen läßt oder ob dabei eine gewisse Blutfülle mit in Kauf genommen werden muß. Während H. Schmidt ausführt, daß bei adrenalinempfindlichen Menschen infolge des notwendigen hohen Suprareninzusatzes ($^1/_4$ — $^1/_3$ Vol.) keine maximale Abschwellung erzielt werden könne, zeigte die Erfahrung an der Breslauer Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten, daß bei Verwendung der 2%igen Pantokainlösung mit einem geringen Suprareninzusatz (1—2 Tropfen pro ccm) stets eine gute Anämie er-

reicht wurde. So lag es denn im Sinne meiner Untersuchungen, die Anämie der Nasenschleimhäute, insbesondere die Abschwellung der Muscheln bei Verwendung geringer Suprareninmengen einmal genauer zu beobachten und festzulegen.

Für die Ausführung der Untersuchungen gilt dasgleiche, was am Beginn der Arbeit über die Versuche mit reinem Pantokain gesagt ist, nur dass die versprühte Flüssigkeit aus einem Pantokain-Suprarenin-Gemisch bestand. Das Suprarenin gelangte in der üblichen Lösung von 1 : 1000 in Anwendung, wobei nach den Angaben von G. Jung *) 1 Tropfen einer Suprareninmenge von 0,0625 mg entspricht. Die Dauer der Abschwellung der unteren Muschel fasste ich in verschiedenen Zeitwerten zusammen, von denen der maximalen Abschwellung natürlich die ausschlaggebende Bedeutung zuzumessen ist. Eine maximale Abschwellung war sicher vorhanden, wenn die Schleimhaut sich eng dem Knochengerüst anmodellierte, was ich an einer ungleichmässigen Oberfläche und durch Berührung mit der Sonde feststellte. Waren diese beiden Kriterien nicht verwendbar, was mitunter bei Hypertrophie der Fall war, wenn diese sich mit einem geringen Grad von Hyperplasie kombinierte, dann sprayte ich die Muschel nach Ablauf der Reaktion noch einmal mit einem hohen Suprareninzusatz, um festzustellen, ob die vorherige Abschwellung maximal war. Unter der Rubrik „genügende Abschwellung“ führe ich die Dauer der Abschwellung an, die für Untersuchungszwecke besonders der Zugänge zu den Nasennebenhöhlen als ausreichend zu betrachten war. Mitunter beobachtete ich Fälle der als Rhinitis chronica simplex beschriebenen Form der Rhinitis, bei der es bis zum Aufhören der reaktiven Sekretion nicht mehr zu einer Rückkehr der Muschel auf den Größenzustand vor dem Spray kam. Diese Fälle habe ich nicht mit in die Zusammenstellungen aufgenommen.

*) G. Jung: Gefahren der Lokalanästhesie, Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde, Bd. 129, H. 4.

Abschwellung in Minuten bei Anwendung von je 1 ccm des Suprarenin-Pantokain-Gemisches.

	Fall	Gesamtabschwellung	Davon		
			bis zum Maximum	maximal	genügend
I. 1 Tropfen Suprarenin auf 3 ccm 2 % iges Pantokain					
a) normale Muscheln	1	25	5	—	—
	2	35	10	—	—
	3	Erst 4 Min. Anschwellung dann 40	7	—	—
	4	55	5	—	10
	5	90	10	25	55
b) hypertr. Muscheln	1	35	15	—	10
	2	47	7	—	—
	3	50	10	—	—
	4	60	15	—	10
	5	65	10	—	—
II. 2 Tropfen Suprarenin auf 3 ccm 2 % iges Pantokain					
a) normale Muscheln	1	65	20	10	25
	2	75	20	40	55
	3	80	10	—	45
	4	130	15	55	65
	5	130	10	65	105
b) hypertr. Muscheln	1	70	12	—	40
	2	80	10	—	55
	3	85	20	40	50
	4	91	15	45	70
	5	95	20	—	50

III. 3 Tropfen Suprarenin auf 3 ccm 2 % iges Pantokain.	Fall	Gesamtabschwellung	Davon		
			bis zum Maximum	maximal	genügend
a) normale Muscheln	1	90	5	40	70
	2	90	5	60	75
	3	95	8	65	85
	4	100	5	75	90
	5	105	10	60	70
	6	120	5	65	100
	7	125	10	75	95
	8	130	15	60	110
	9	130	8	75	115
	10	190	5	130	170
b) hypertr. Muscheln	1	70	10	45	55
	2	85	10	50	65
	3	105	8	65	95
	4	115	12	60	75
	5	115	10	80	105
	6	120	5	80	90
	7	130	5	95	120
	8	130	10	90	120
	9	135	10	60	100
	10	155	10	105	120

IV. 4 Tropfen Suprarenin auf 3 ccm 2% iges Pantokain	Fall	Gesamtabschwellung	Davon		
			bis zum Maximum	maximal	genügend
a) normale Muscheln	1	105	10	60	80
	2	110	10	70	80
	3	110	10	70	90
	4	125	15	75	95
	5	135	10	70	90
	6	165	10	80	105
b) hypertr. Muscheln	1	100	10	50	70
	2	135	15	70	110
	3	135	15	90	110
	4	140	10	60	105
	5	152	10	75	95
V. 5 Tropfen Suprarenin auf 3 ccm 2% iges Pantokain					
	1	120	10	80	95
	2	130	10	95	110
	3	135	10	80	105
	4	135	10	90	115
	5	145	10	110	125

In einigen Fällen, in denen ich an ein und demselben Patienten einen verschieden hohen Suprareninzusatz ausprobierte, konnte ich die Feststellung machen, daß sich während des Bestehens der reaktiven Sekretion, also der Adrenalinrhinitis, die einzelnen Zeiten trotz erhöhten Suprareninzusatzes verschlechterten, wie aus folgenden Zusammenstellungen ersichtlich ist.

Fall 1.

	Suprareninzusatz auf 3 ccm	Gesamtabschwellung	davon		
			bis zum Maximum	maximal	genügend
	1 gtt.	65	10	—	—
	2 gtt.	91	20	45	70
	3 gtt.	115	12	60	75
starke Adrenalinrhinitis	4 gtt.	85	15	20	35
geringe Adrenalinrhinitis	4 gtt.	125	15	60	105
	5 gtt.	135	20	80	105
geringe Adrenalinrhinitis	6 gtt.	140	15	75	100
sehr starke Adrenalinrhinitis	8 gtt.	125	20	73	95
	1/3 Vol.	180	10	120	135

Fall 2.

	4 gtt.	152	13	75	95
starke Adrenalinrhinitis	5 gtt.	130	10	40	65
dto.	6 gtt.	120	15	60	100

Daß die Verminderung der Suprareninwirkung ihre Ursache tatsächlich in der Adrenalinrhinitis, das gleiche gilt auch für akute Rhinitiden, hat, ergibt sich einmal aus dem zahlenmäßigen Verhalten der Abschwellung bei einer

Patientin, die auf Suprarenin nicht mit einer Sekretion reagierte und die ich sofort nach Ablauf der ersten Reaktion wieder mit höherem Suprareninzusatz sprayte.

Suprarenin-zusatz auf 3 ccm	Gesamtab-schwellung	bis zum Maximum	maximal	genügend
3 gtt.	85	10	50	65
4 gtt.	105	10	65	85

Ferner aus den folgenden Zusammenstellungen, in denen sowohl bei Adrenalinrhinitis als auch bei Rhinitis acuta wesentlich schlechtere Zeiten erzielt wurden, als unter normalen Verhältnissen. Während also bei normalen und bei hypertrophischen Muscheln ein Suprareninzusatz von 1 Tropfen pro Kubikzentimeter eine, für jeden Fall ausreichende Abschwellung gewährleistet, war nach obigen Feststellungen vorauszusehen, daß dieser Zusatz unter den erwähnten Umständen unzureichend sein würde. Es galt daher auszuprobieren, welcher Suprareninzusatz auch bei Bestehen akuter Rhinitiden und bei Adrenalinrhinitis gleich günstige Zeiten der Abschwellung sichert. Dabei ließ ich die Unterscheidung von normalen und von hypertrophischen Muscheln fallen, da auch hier eine wesentlich verschiedene Reaktion nicht festzustellen war.

Abschwellung in Minuten bei Anwendung von je 1 ccm des Suprarenin-Pantokain-Gemisches.

I. 3 Tropfen Suprarenin auf 3 ccm 2%iges Pantokain.

Fall	Gesamtab-schwellung	davon			Bemerkungen
		bis zum Maximum	maximal	genügend	
1	50	10	15	25	akute Rhinit.
2	60	10	—	40	Adrenalinrhinit.
3	70	10	—	45	Adrenalinrhinit.
4	80	10	—	45	akute Rhinit.
5	95	15	50	65	akute Rhinit.

II. 4 Tropfen Suprarenin auf 3 ccm 2% iges Pantokain.

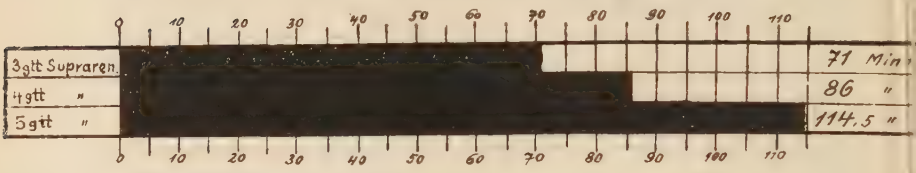
Fall	Gesamtabschwellung	davon			Bemerkungen
		bis zum Maximum	maximal	genügend	
1	60	15	15	35	akute Rhinit.
2	80	10	35	65	akute Rhinit.
3	82	7	50	75	Adrenalinrhinit.
4	85	15	20	35	Adrenalinrhinit.
5	105	10	65	85	akute Rhinit.
6	105	20	70	90	Adrenalinrhinit.

III. 5 Tropfen Suprarenin auf 3 ccm 2% iges Pantokain.

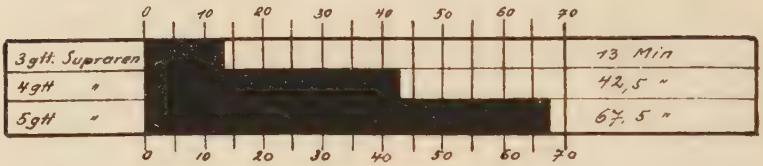
Fall	Gesamtabschwellung	davon			Bemerkungen
		bis zum Maximum	maximal	genügend	
1	65	8	45	55	akute Rhinit.
2	75	10	50	60	Adrenalinrhinit.
3	90	3	60	75	Adrenalinrhinit.
4	125	10	75	105	Adrenalinrhinit.
5	125	5	90	100	Adrenalinrhinit.
6	130	10	40	65	Adrenalinrhinit.
7	130	10	80	120	geringe akute Rhin.
8	130	10	80	115	Adrenalinrhinit.
9	135	10	70	95	akute Rhinit.
10	140	5	85	120	Adrenalinrhinit.

Die Durchschnittszahlen ergeben folgende Tabellen.

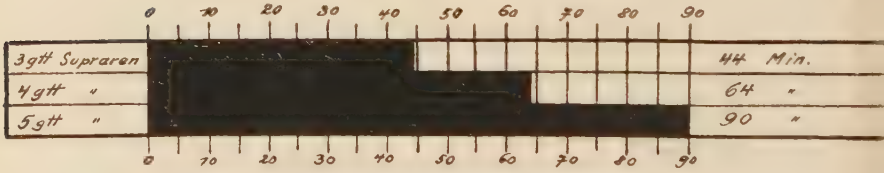
Gesamtabschwellung.



Maximale Abschwellung.



Genügende Abschwellung.



Faßt man die Ergebnisse zusammen, so ist wiederum zu sagen, daß sich die hypertrophischen Muscheln in ihrer Reaktionsweise nicht wesentlich von den normalen Muscheln unterscheiden, wenn man davon absieht, daß die hypertrophischen Muscheln im allgemeinen etwas träger reagieren als die normalen Muscheln und dadurch das Maximum der jeweiligen Abschwellung meist wenige Minuten später erreichen. In Bezug auf die Dauer der Abschwellung genügt sowohl für normale als auch für hypertrophische Muscheln ein Zusatz von einem Tropfen Suprarenin 1:1000 auf 1 ccm der 2%igen Pantokainlösung, um eine, für alle rhinologischen Maßnahmen genügend lange maximale Abschwellung zu erzielen. Eine Ausnahme davon ist während des Bestehens einer akuten Rhinitis oder einer Rhinitis nach Suprarenin zu machen. Hier erreicht man die notwendige Abschwellung durch einen Zusatz von 5 Tropfen Supra-

renin auf 3 ccm 2%igen Pantokains. Die Abschwellung geschieht verschieden schnell. Bis auf ganz wenige Ausnahmen ist das Maximum jedoch spätestens nach 10 Minuten erreicht.

Die Farbe der Muschel wird unter dem Spray grauweiß, nach Erreichung der maximalen Abschwellung zeigen sich vereinzelte rote Fleckchen auf der Muschel, die langsam an Intensität und Größe zunehmen, um erst nach Aufhören der maximalen Abschwellung dasselbe oder ein stärkeres Rot als vor dem Spray anzunehmen.

Während der Abschwellung ist keinerlei Sekretion festzustellen, vorher bereits bestehende Sekretion sistiert. Erst gegen Ende, meist erst, nachdem jede Abschwellung vorüber ist, setzt bei empfindlichen Menschen eine Sekretion ein, für deren Stärke und Dauer keine Regel aufzustellen ist, da sie völlig von individuellen Faktoren abhängt.

Demnach erweist sich der hohe Suprareninzusatz von 1, $^1/_2$, $^1/_3$, $^1/_4$ Vol. in der Rhinologie als durchaus überflüssig. Diese Tatsache, daß mit dem geringen Zusatz von 3 bezw. 5 Tropfen Suprarenin auf 3 ccm des 2%igen Pantokains stets eine, in der Rhinologie vollkommen genügende Anämie erzielt wird, ist keineswegs nur von theoretischem Interesse. Wenn auch die starke Verdünnung des anästhesierenden Mittels durch einen hohen Suprareninzusatz sich nicht auf die Dauer der Anästhesie auswirkt, diese wird durch die Gefäßkontraktion eher noch verlängert, so muß doch unter allen Umständen eine Rückwirkung auf die Intensität der Wirkung eintreten. So wird aus der 2%igen Pantokainlösung durch den Zusatz von

Suprarenin 1 : 1 eine Lösung mit einem Pantokaingehalt von 1%*)
= $^1/_2$ eine Lösung mit einem Pantokaingehalt von 1,33%
= $^1/_3$ eine Lösung mit einem Pantokaingehalt von 1,5%
= $^1/_4$ eine Lösung mit einem Pantokaingehalt von 1,6%

*) Die Tropfenzahl des 2%igen Pantokains hatte Herr Privatdozent Dr. Taubmann am pharmakolog. Institut der Universität Breslau die Freundlichkeit zu bestimmen.

Suprarenin 2 gtt pr. ccm eine Lösung mit einem Pantokaingehalt von 1,81%

= 5 gtt pr. 3 ccm eine Lösung mit einem Pantokaingehalt von 1,85%

= 1 gtt pr. ccm eine Lösung mit einem Pantokaingehalt von 1,9%

Bei dem niedrigen Suprareninzusatz wird also die Tiefe der Anästhesie nur ganz unwesentlich beeinträchtigt. C. Hirsch betont ganz besonders, daß gerade die hohen Suprarenimmengen es sind, die in der Rhinologie den, an die Anästhesie sich anschließenden heftigen Niesreiz mit reichlicher Sekretion bewirken. Diese beiden Reaktionen aber sind nie unangenehmer als nach Operationen in der Nasenhaupthöhle gerade dann, wenn die Anästhesie aufhört und die Blutfülle im Wundgebiet wiederkehrt. Nebenher sei noch des Preisunterschieds gedacht. Beim Verbrauch von 100 ccm 2%iger Pantokainlösung mit 2 Tropfen Suprareninzusatz pro ccm und einem Zusatz von $^1/_2$ Vol. Suprarenin besteht ein Preisunterschied von 3 RMk.

Zusammenfassung.

Die Gefäßwirkung des 2%igen Pantokains ist nicht völlig einheitlich. In den allermeisten Fällen jedoch reagierten die Nasenmuscheln mit einer kurzen Hyperämie, der eine, durchschnittlich $^3/_4$ Stunden anhaltende, mäßige Kontraktion der Schwellkörpergefäße folgte. Nur in einem von 20 Fällen überwog die Dilatation die Kontraktion. Wenn auch die 2%ige Pantokainlösung ohne Suprareninzusatz eine, allen Ansprüchen genügende Anästhesie erzeugt, so wird doch überall da, wo neben der Anästhesie auch eine Anämie notwendig ist, der Zusatz von Suprarenin erforderlich. In allen Fällen in der Rhinologie, in denen eine Abschwellung der Muscheln überhaupt möglich ist, genügt ein Zusatz von 1 Tropfen Suprarenin auf 1 ccm der Pantokainlösung zur Erzeugung einer ausreichenden Anämie. Eine Ausnahme hiervon ist während des Bestehens einer akuten Rhinitis oder einer Adrenalinrhinitis zu machen. Hier wird die erforderliche Anämie durch einen Suprareninzusatz von 5 Tropfen auf 3 ccm der 2%igen Pantokainlösung erreicht.

Literaturangabe

Braun, Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaftliche Grundlage und praktische Anwendung.

Davidsohn, Therapie der Gegenwart. 1931 Nr. 7 S. 329.

Denker-Kahler, Handbuch der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Bd. II.

Deveze, El Dia Medico 1931. 21. S. 445.

Ernst, Münchener med. Wochenschrift. 1931 Nr. 1 S. 9

Froehlich u. Loewi, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910 Bd. 62 S. 159.

Fußgänger u. Schaumann, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1931 Bd. 160 S. 53.

Glees, Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 1931. 87 H. 12.

Heddergott, Zahnärztl. Rundschau 1931 Nr. 35 S. 1570.

Hirsch, Lehrbuch der Lokalanästhesie des Ohres und der oberen Luft- und Speisewege.
Deutsche med. Wochenschrift. 1931 Nr. 1. S. 15.

Ikeda-Hatsuichi, Unsere Erfahrungen mit dem neuen Lokalanästhetikum Pantokain in der Otorhinolaryngologie. Otologia (Fukuoka) 5. 1932 S. 647/51.

Kiess, Zentralblatt für Chirurgie 1930 Nr. 50 S. 3090.

Nissel, Zentralblatt für Chirurgie 1932 Nr. 11 S. 648.
Deutsche med. Wochenschrift 1932 Nr. 9 S. 353.

Pfitzner, Zentralblatt für Chirurgie 1931 Nr. 18 S. 1116.

Reible, Deutsche med. Wochenschrift 1931 Nr. 31 S. 1327.

Runge u. Schmidt, Archiv für Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkunde 1931 Bd. 128 S. 232.

Schmidt, Der Chirurg 1931 Nr. 3 S. 97.
Schmerz, Narkose, Anästhesie Heft 9/10.
Med. Welt 1931 Nr. 13 S. 447.

Schmidt u. Borgard, Zeitschrift für urolog. Chirurgie Bd. 32 H. 1 u. 2.

Singer, Wiener med. Wochenschrift 1931 Nr. 48 S. 1593.

Theissing, Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete. 1931 Bd. 21 H. 5. S. 462.

Tobeck, Med. Klinik 1931 Nr. 1.

Weichert, Dissertation Leipzig 1932.

Wiedhopf, Deutsche med. Wochenschrift 1931 Nr. 1 S. 13.

Lebenslauf

Am 20. Februar 1909 wurde ich als Sohn des Hutmachermeisters Adolf Hoffmann und dessen Ehefrau Auguste, geb. Püschel, in Freiburg i. Schlesien geboren. In dieser Stadt verbrachte ich meine gesamte Schulzeit und zwar besuchte ich vom 6. bis 10. Lebensjahr die Volksschule, alsdann war ich 9 Jahre lang Schüler der dortigen Städtischen Oberrealschule, die ich Ostern 1928 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Sommersemester 1928 begann ich mein medizinisches Studium in Marburg, wo ich 3 Semester verblieb. Das 4. Semester studierte ich in Freiburg i. Brsg. und bestand nach einem weiteren Semester in Königsberg meine ärztliche Vorprüfung. Nach der Vorprüfung studierte ich 2 Semester in Wien. Seit dem Winter-Semester 1931/32 bin ich an der Universität Breslau immatrikuliert, wo ich Weihnachten 1933 mein medizinisches Staatsexamen absolvierte.

Eberhard Hoffmann.